






CYCLODEXTRINES FOR USE AS SUSPENSION STABILIZERS IN  
PRESSURE-LIQUEFIED PROPELLANTS

Publication number:	DE10205087 (A1)	Also published as:	
Publication date:	2003-08-21		WO03066031 (A1)
Inventor(s):	MUELLER BERND W [DE]; WEHLE SEBASTIAN [DE]; STECKEL HARTWIG [DE] +		US2005085445 (A1)
Applicant(s):	PHARMATECH GMBH [DE] +		ES2295550 (T3)
Classification:			EP1471894 (A1)
- international:	A61K9/00; A61K31/137; A61K31/569; A61K31/58; A61K47/40; A61K9/00; A61K31/137; A61K31/568; A61K31/58; A61K47/40; (IPC1-7): A61K9/12; A61K9/72		EP1471894 (B1)
- European:	A61K9/00M20B6; A61K31/137; A61K31/569; A61K31/58; A61K47/40		more >>
Application number:	DE20021005087 20020207		
Priority number(s):	DE20021005087 20020207		

Abstract not available for DE 10205087 (A1)  
Abstract of corresponding document: **WO 03066031 (A1)**  
The invention relates to a metered-dose inhaler formulation that contains a) at least one pharmaceutical substance, b) at least one propellant, c) at least one native or modified cyclodextrine, d) at least one hydrophilic additive and optionally e) ethanol. The invention also relates to methods for producing said metered-dose inhaler formulation and to the use of a combination of cyclodextrine and a hydrophilic additive as a suspension stabilizer in a metered-dose inhaler formulation.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



①⑨ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 102 05 087 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 9/12**  
A 61 K 9/72

②① Aktenzeichen: 102 05 087.2  
②② Anmeldetag: 7. 2. 2002  
④③ Offenlegungstag: 21. 8. 2003

**DE 102 05 087 A 1**

⑦① Anmelder:  
Pharmatech GmbH, 24220 Flintbek, DE  
  
⑦④ Vertreter:  
Uexküll & Stolberg, 22607 Hamburg

⑦② Erfinder:  
Müller, Bernd W., 24220 Flintbek, DE; Wehle,  
Sebastian, 24113 Kiel, DE; Steckel, Hartwig, 24232  
Schönkirchen, DE

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Cyclodextrine als Suspensionsstabilisatoren in druckverflüssigten Treibmitteln

⑤⑦ Dosieraerosolzusammensetzung, die a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, b) mindestens ein Treibmittel, c) mindestens ein natives oder modifiziertes Cyclodextrin, d) mindestens ein hydrophiles Additiv und optional e) Ethanol enthält; Verfahren zur Herstellung der Dosieraerosolzusammensetzung sowie Verwendung einer Kombination von Cyclodextrin und hydrophilem Additiv als Suspensionsstabilisator in einem Dosieraerosol.

**DE 102 05 087 A 1**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Dosieraerosol, das mindestens ein natives oder modifiziertes Cyclodextrin enthält, ein Verfahren zur Herstellung des Dosieraerosols sowie die Verwendung von Cyclodextrinen in einem Dosieraerosol.

[0002] Dosieraerosole sind Aerosole, die durch ein druckverflüssigtes Gas und ein Dosierventil die inhalative Anwendung von Wirkstoffen beim Menschen oder Tier ermöglichen. Dosieraerosole vereinen die Vorteile einer hohen Dosiergenauigkeit, einer Unabhängigkeit des Patienten durch die Portabilität sowie einer hohen Anzahl von verfügbaren Dosen. Gegenüber der oralen Gabe von Wirkstoffen besitzen Dosieraerosole zusätzlich ein geringeres Nebenwirkungspotential.

[0003] Gegenwärtig gibt es zwei Methoden, um die Schwierigkeiten, die bei der Formulierung eines stabilen Aerosols auftreten, zu umgehen. Die erste Herstellungsmethode besteht darin, die Wirkstoffe in dem Treibmittel unter Zuhilfenahme von einem Co-Solvens unter Bildung einer echten Lösung zu lösen. Diese Methode wurde z. B. von Steckel und Müller beschrieben (H. Steckel und B. W. Müller, Metered-dose inhaler formulations with beclomethasone dipropionate using the ozone friendly propellant R 134a, Eur. J. Pharm. Biopharm. (1997) 77–83). Durch die Zugabe von Ethanol als Co-Solvens kann der Wirkstoff, in diesem Fall das Beclometasondipropionat, in Lösung gehalten werden. Da sich die meisten Wirkstoffe jedoch auch durch den Einsatz hoher Ethanolkonzentrationen nicht in den modernen Treibmitteln wie 2H-Heptafluorpropan (HFA 227) und 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) lösen, ist diese Methode nicht universell einsetzbar.

[0004] Die zweite Methode der Herstellung eines Dosieraerosols besteht in der Suspendierung des Wirkstoffes in dem Treibmittel durch die Zugabe von Hilfsstoffen. Für eine hohe Wirksamkeit des Aerosols in den Atemwegen ist die Partikelgröße der Wirkstoffkomponente von entscheidender Bedeutung. Partikel, die kleiner als 5 µm sind, gelten als lungengängig. Partikel, die kleiner als 3 µm sind, erreichen die tiefen Abschnitte der Lunge und gelangen so schnell in den Körperkreislauf oder wirken vor Ort. Die Herstellung eines Suspensionsdosieraerosols beinhaltet folglich die Herstellung und Aufrechterhaltung einer geeigneten Partikelgrößenverteilung. Die Zugabe von Hilfsstoffen kann die im Treibmittel suspendierten Partikel z. B. hinsichtlich einer Verklumpung der Partikel, einer Wandbeladung des Transportcontainers oder einer Sedimentation oder Aufräumung stabilisieren.

[0005] Nachteile einer derartigen Herstellungsmethode sind die aufwendige Einstellung der Partikelgrößenverteilung der Wirkstoffkomponente auf eine inhalierbare Größe sowie die Vermeidung einer Änderung der Größenverteilung über einen geeigneten Lagerungszeitraum. Um den zerkleinerten Wirkstoff ausreichend im verflüssigten Treibmittel zu stabilisieren, wird ein Tensid zugesetzt, das sich im Treibmittel löst. Bisher werden die Tenside Ölsäure, Lecithin und Sorbitantriöleat verwendet. Diese drei für die inhalative Anwendung zugelassenen Tenside sind jedoch in den modernen Treibmitteln (2H-Heptafluorpropan (HFA 227) und 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a)) nicht in ausreichender Menge löslich, so daß keine Suspensionsstabilisierung stattfindet. Daher muß man versuchen, die Tenside durch den Einsatz eines Co-Solvens wie Ethanol in Lösung zu halten, um einen suspensionsstabilisierenden Effekt zu erreichen, wie es z. B. in der EP-B1-0 372 777 offenbart ist. In einigen wenigen Fällen mag auch eine stabile Suspension ohne weitere Zugabe von Tensiden oder anderen Hilfsstof-

fen resultieren, wie von Steckel und Müller (H. Steckel und B. W. Müller, Metered-dose inhaler formulation of fluticasone-17-propionate micronized with super-critical carbon dioxide using the alternative propellant HFA-227, Int. J. Pharm. 173 (1998) 25–33) und in der US-B-5 891 420 offenbart wird. Eine andere Möglichkeit besteht darin, nach neuen Tensiden zu suchen, die eine bessere Löslichkeit in den Treibmitteln besitzen (DE-A-42 08 545 und US-B-6 054 488). In den beiden letztgenannten Schriften wird beispielsweise der Einsatz von ethoxylierten und nicht-ethoxylierten Partialglyceriden als Suspensionsstabilisator offenbart.

[0006] Die genannten Methoden sind jedoch nur auf bestimmte Wirkstoffe und nicht universell anwendbar. Hinzu kommt, da die Umstellung der Treibmittel von ozonschädlichen FCKWs auf die ozonfreundlichen FKWs wie 2H-Heptafluorpropan (HFA 227) und 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) durch die unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften der neuen Treibmittel zu Problemen bei der Herstellung von Dosieraerosolen führt.

[0007] Damit lag der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, in der beliebige pharmazeutische Wirkstoffe mit den modernen Treibmitteln, insbesondere HFA 227 und HFA 134a, zu stabilen Suspensionsdosieraerosolen formuliert sind.

[0008] Aus der EP-A-0 349 091 ist bekannt, daß unter Verwendung von Dimethyl-β-Cyclodextrin pharmazeutische Zusammensetzungen, die 17-β-Östradiol und/oder Progesteron enthalten, zur nasalen Verabreichung geeignet sind. Die Veröffentlichungsschrift beschäftigt sich jedoch unter anderem nicht mit den Problemen, die mit HFA-Treibmitteln auftreten, sondern mit wäßrigen Lösungen.

[0009] Die WO 90/15792 offenbart Einschlußkomplexe von Cyclodextrinen mit bestimmten Wirkstoffen in wäßriger Lösung zur Behandlung von Herzerkrankungen, jedoch nicht Dosieraerosole.

[0010] Die DE-A-31 18 218 offenbart, daß durch Methylierung von β-Cyclodextrinen die Wasserlöslichkeit von Einschlußkomplexen der Cyclodextrine mit biologisch aktiven organischen Substanzen verbessert wird.

[0011] In Vorversuchen für die vorliegende Erfindung wurde festgestellt:

1. Eine Kombination von Cyclodextrin mit Ethanol liefert mit Treibmittel und Wirkstoff keine stabile Suspension. Es entsteht nach der Zugabe von Treibmittel zu der Mischung von Ethanol, Cyclodextrin und Wirkstoff eine milchige Suspension, die innerhalb eines Tages die typischen Nachteile einer klassischen Suspension zeigt. Die Partikel ballen sich zusammen und schwimmen auf dem Treibmittel auf. Dieses Verklumpen läßt sich auch durch intensives Schütteln nicht wieder rückgängig machen. Eine Anwendung des Dosieraerosols wird zusätzlich durch ein potentiell Versagen des Dosierventils unmöglich gemacht.

2. Eine Kombination von Polyethylenglykol mit Ethanol liefert mit Treibmittel und Wirkstoff keine stabile Suspension. Aus der Mischung von Polyethylenglykol mit Ethanol und Wirkstoff entsteht bei Zugabe von Treibmittel zuerst visuell eine Lösung. Nach Lagerung über eine Woche zeigt die Zubereitung ein deutliches Kristallwachstum des vormals gelösten Arzneistoffes. Derartige Formulierungen verlieren ihre therapeutische Wirksamkeit durch Entzug des Arzneistoffes und sind somit für ein exaktes Dosieren unbrauchbar.

[0012] Demgegenüber wurde überraschenderweise gefunden, daß eine erfindungsgemäße Zusammensetzung, die



- a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff,
- b) mindestens ein Treibmittel,
- c) mindestens ein natives oder ein modifiziertes Cyclodextrin und
- d) mindestens ein hydrophiles Additiv wie z. B. Polyethylenglykol, Polyvinylpyrrolidon, Macrogolfettsäureester, Macrogolfettalkoholether oder Macrogolglycerolfettsäureester

umfaßt, eine Suspension bildet, die über einen längeren Lagerungszeitraum (länger als 6 Monate) optisch keine Anzeichen einer Alterung zeigt.

**[0013]** Die erfindungsgemäße Suspension zeigt keine Anzeichen einer Trennung in ihre Komponenten, es kommt nicht zum Aufschwimmen des Wirkstoffes auf dem Treibmittel (Flotation) oder zum Zusammenballen zu einem Kuchen auf dem Boden des Gefäßes, welches die Zubereitung enthält. Erfindungsgemäße Dosieraerosolzusammensetzungen zeigen eine hohe inhalierbare Fraktion, bei einer hohen Dosiergenauigkeit der Formulierung und voller Funktionsfähigkeit des Dosierventils. Dabei kommt es bei Zusammengabe der genannten Komponenten zu einer spontanen Bildung einer stabilen Suspension.

**[0014]** Eine bevorzugte erfindungsgemäße Zusammensetzung erhält ferner e) Ethanol. Weitere bevorzugte Ausführungsformen sind Gegenstand der Unteransprüche.

**[0015]** Beispiele für bevorzugt eingesetzte pharmazeutische Wirkstoffe sind Antiasthmatica wie Budesonid, Beclometason, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Hydrocortison, Triamcinolon, Adrenalin, Bitolterol, Clenbuterol, Ephedrin, Fenoterol, Formoterol, Isoproterenol, Noradrenalin, Pirbuterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Ipratropium, Oxitropium, Tiotropium, Nedocromil, Cromoglicinsäure, Salze oder Ester der vorstehend genannten Verbindungen oder Kombinationen der genannten Wirkstoffe; systemisch wirksame Substanzen wie Atropin, Buprenorphin, Fentanyl, Morphin, Glibenclamid, Prednison, Prednisolon, Scopolamin, Sildenafil, Apomorphin oder deren Salze und Derivate; Antiinfektiva wie z. B. Tobramycin, Gentamycin, Ciclosporin; systemisch wirksame Proteine, Peptide, Plasmide oder DNA-Fragmente wie z. B. Insulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Calcitonin, Desmopressin, humanes Wachstumshormon und andere hormonell wirksame Substanzen sowie systemische Vaccine oder Immunglobuline.

**[0016]** Beispiele für bevorzugt eingesetzte Treibmittel sind 2H-Heptafluorpropan (HFA 227), 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) und Mischungen derselben.

**[0017]** Das erfindungsgemäß eingesetzte Cyclodextrin kann ein natives oder modifiziertes  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin sein. Beispiele für modifizierte Cyclodextrine sind Hydroxymethyl- $\alpha$ -Cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\alpha$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\alpha$ -Cyclodextrin,  $\alpha$ -Cyclodextrinbutylsulfonat,  $\alpha$ -Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl- $\alpha$ -Cyclodextrin; Hydroxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\beta$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin,  $\beta$ -Cyclodextrinbutylsulfonat,  $\beta$ -Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl- $\beta$ -Cyclodextrin sowie Hydroxymethyl- $\gamma$ -Cyclodextrin, Hydroxyethyl- $\gamma$ -Cyclodextrin, Hydroxypropyl- $\gamma$ -Cyclodextrin,  $\gamma$ -Cyclodextrinbutylsulfonat,  $\gamma$ -Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl- $\gamma$ -Cyclodextrin.

**[0018]** In einer bevorzugten Ausführungsform beträgt der Gesamtgehalt der Komponenten c) und d) sowie gegebenenfalls e) 0,01 bis 30 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

**[0019]** Bevorzugt liegt das Gewichtsverhältnis Komponente a) Wirkstoff (e) zu Komponente c) Cyclodextrin(e) im Bereich von 10 zu 1 bis 1 zu 100, bevorzugt 5 zu 1 bis 1 zu

50, insbesondere 2 zu 1 bis 1 zu 20. In bevorzugten erfindungsgemäßen Zusammensetzungen macht die Treibmittelkomponente b) 50 bis 99 Gew.-% aus, bevorzugt 75 bis 98 Gew.-%, insbesondere 80 bis 97 Gew.-%, zum Beispiel 90 bis 95 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

**[0020]** Ferner kann eine erfindungsgemäße Zusammensetzung f) einen oder mehrere konventionell eingesetzte Hilfsstoffe enthalten. Derartige Hilfsstoffe, wie z. B. lipophile Tenside, Glycerol oder Propylenglykol sind hinlänglich bekannt.

**[0021]** Darüber hinaus betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Dosieraerosolzusammensetzung, bei dem ein Gemisch, das a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, c) mindestens ein natives oder modifiziertes Cyclodextrin, d) mindestens ein hydrophiles Additiv und gegebenenfalls e) Ethanol umfaßt, vorgelegt wird und das Gemisch durch Zugabe mindestens eines Treibmittels in eine Suspension überführt wird.

**[0022]** Beispielsweise wird der pharmazeutische Wirkstoff zunächst durch Mischen mit Ethanol, Cyclodextrin und Polyethylenglykol bei Raumtemperatur in eine reale Lösung überführt. Gibt man zu dieser Lösung das vorher druckverflüssigte Treibmittel (z. B. HFA 227 oder 134a) oder eine Mischung der beiden Treibmittel, so bildet sich ohne den Einfluß äußerer Energie (Rühren, Dispergieren, Homogenisieren) spontan eine erfindungsgemäß milchige Suspension.

**[0023]** Auch das Dispergieren der Hilfsstoffe in einer Lösung des pharmazeutischen Wirkstoffes in Ethanol zu einer feinen Dispersion führt nach Zugabe eines druckverflüssigten Treibmittels spontan zu einer feinteiligen Suspension, die durch die vorhandenen Hilfsstoffe stabilisiert wird.

**[0024]** Die Vorteile der Erfindung werden durch die folgenden Beispiele verdeutlicht:

#### Beispiel 1

**[0025]** 36 mg Salbutamol werden mit 300 mg Polyethylenglykol 200, 600 mg Ethanol und 500 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200  $\mu$ g Salbutamol abgegeben.

#### Beispiel 2

**[0026]** 36 mg Salbutamol werden mit 250 mg Polyethylenglykol 300, 400 mg Ethanol und 500 mg Hydroxymethyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200  $\mu$ g Salbutamol abgegeben.

#### Beispiel 3

**[0027]** 36 mg Budesonid werden mit 200 mg Polyethylenglykol 300, 400 mg Ethanol und 160 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200  $\mu$ g Budesonid abgegeben.

## Beispiel 4

[0028] 1,8 mg Formoterolfumaratdihydrat werden mit 200 mg Polyethylenglykol 600, 400 mg Ethanol und 100 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 10  $\mu$ g Formoterolfumaratdihydrat abgegeben.

## Beispiel 5

[0029] 36 mg Budesonid und 1,8 mg Formoterolfumaratdihydrat werden mit 200 mg Polyethylenglykol 300, 400 mg Ethanol und 200 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200  $\mu$ g Budesonid und 10  $\mu$ g Formoterolfumaratdihydrat abgegeben.

## Beispiel 6

[0030] 45 mg Fluticason-17-propionat werden mit 300 mg Polyethylenglykol 300, 600 mg Ethanol und 300 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 250  $\mu$ g Fluticason-17-propionat abgegeben.

## Beispiel 7

[0031] 1,8 mg Formoterolfumaratdihydrat werden mit 200 mg Polyethylenglykol 600, 500 mg Ethanol und 20 mg Hydroxyethyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 10  $\mu$ g Formoterolfumaratdihydrat abgegeben.

## Beispiel 8

[0032] 9 mg Salmeterolxinafoat werden mit 300 mg Polyethylenglykol 300, 600 mg Ethanol und 40 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 50  $\mu$ g Salmeterolxinafoat abgegeben.

## Beispiel 9

[0033] 36 mg Budesonid werden mit 300 mg Polyethylenglykol 200, 600 mg Ethanol und 200 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit einer Mischung aus Treibmittel HFA 227 und HFA 134a im Verhältnis 80 zu 20 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 200  $\mu$ g Budesonid abgegeben.

## Beispiel 10

[0034] 10 mg Schweineinsulin werden mit 300 mg Polyethylenglykol 200, 600 mg Ethanol und 100 mg Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin bei Raumtemperatur gelöst. Diese Lösung wird in eine druckresistente Glasflasche abgefüllt und mit einem Dosierventil, welches 50  $\mu$ l pro Hub freisetzt, verschlossen. Durch das Ventil wird mit Treibmittel HFA 227 auf 12,5 g aufgefüllt. Pro Hub werden somit ca. 55  $\mu$ g Schweineinsulin abgegeben.

## Patentansprüche

1. Dosieraerosolzusammensetzung, die
  - a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff,
  - b) mindestens ein Treibmittel
  - c) mindestens ein natives oder ein modifiziertes Cyclodextrin und
  - d) mindestens ein hydrophiles Additiv
 umfaßt.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie darüber hinaus e) Ethanol enthält.
3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff
  - (i) ein Antiasthmikum, insbesondere Budesonid, Beclometason, Dexamethason, Flunisolid, Fluticason, Hydrocortison, Triamcinolon, Adrenalin, Bitolterol, Clenbuterol, Ephedrin, Fenoterol, Formoterol, Isoproterenol, Noradrenalin, Pirbuterol, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Ipratropium, Oxitropium, Tiotropium, Nedocromil, Cromoglicinsäure oder Salze oder Ester der vorstehend genannten Verbindungen oder Kombinationen davon,
  - (ii) eine systemisch wirksame Substanz, insbesondere Atropin, Buprenorphin, Fentanyl, Morphin, Glibenclamid, Prednison, Prednisolon, Scopolamin, Sildenafil, Apomorphin oder deren Salze und Derivate sowie verwandte Substanzen,
  - (iii) ein Antiinfektivum, insbesondere Tobramycin, Gentamycin, Ciclosporin,
  - (iv) ein systemisch wirksames Protein, Peptid, Plasmid oder DNA-Fragment, insbesondere Insulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Calcitonin, Dornase- $\alpha$ , Desmopressin, humanes Wachstumshormon und andere hormonell wirksame Substanzen,
  - (v) ein Prostaglandinderivat, insbesondere Alprostadil, Prostaglandin E2 und andere Gewebshormone.
  - (vi) ein systemisch wirksames Vakzine oder Immunglobulin oder
  - (vii) eine hormonell wirksame Substanz ist.
4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Treibmittel 2H-Heptafluorpropan (HFA 227) oder 1,1,1,2-Tetrafluorethan (HFA 134a) oder eine Mischung aus beiden ist.
5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin ein  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin ist.
6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das modifizierte  $\alpha$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Cyclodextrin ein Hydroxymethyl-Cyclodextrin, Hydroxyethyl-Cyclodextrin, Hydroxypropyl-Cyclodextrin, Cyclodextrinbutylsulfonat, Cyclodextrinbutylfluorid und Sulfobutyl-Cyclodextrin ist.
7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden

Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Gesamtgehalt der Komponenten c) und d) sowie gegebenenfalls e) 0,01 bis 30 Gew.-% beträgt, bevorzugt 0,1 bis 20 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

5

8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis Komponente a) Wirkstoff(e) zu Komponente c) Cyclodextrin(e) im Bereich von 10 zu 1 bis 1 zu 100, bevorzugt 5 zu 1 bis 1 zu 50, insbesondere 2 zu 1 bis 1 zu 20 liegt.

10

9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Treibmittelkomponente b) 50 bis 99 Gew.-% ausmacht, bevorzugt 75 bis 98 Gew.-%, insbesondere 80 bis 97 Gew.-%, zum Beispiel 90 bis 95 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmasse der Zubereitung.

15

10. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv aus der Gruppe der Polyethylenglykole mit einem mittleren Molekulargewicht von 100 bis 30 000, vorzugsweise mit einem mittleren Molekulargewicht von 200 bis 6000, und bevorzugt mit einem Molekulargewicht von 200 bis 1000, ausgewählt ist.

20

11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv eine Mischung aus Polyethylenglykolen mit niedrigem und hohem Molekulargewicht darstellt.

25

12. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv aus der Gruppe der Polyethylenglykol-Fettsäureether (Brij-Substanzen), der Gruppe der Polyethylenglykol-Fettsäureester (Myrj-Substanzen), der Gruppe der Polyethylenglykol-Glycerol-Fettsäureester (z. B. Tagat S, Tagat O, Solutol HS 15, Cremophor EL, Cremphor S9), der Gruppe der Polysorbate oder der Gruppe der Polyoxyethylen-polypropylen-Block-Co-Polymeren, z. B. Poloxamer 188, Synperonic P/E L 61, Pluronic F 68, ausgewählt ist.

30

35

40

13. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv einen Polyethylenglykolanteil von 2 oder mehr Ethylenoxideinheiten besitzt.

14. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das hydrophile Additiv ein hydrophiles Polymer, insbesondere Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Co-Polymer ist.

45

50

15. Verfahren zur Herstellung einer Dosieraerosolzusammensetzung, bei dem ein Gemisch das a) mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff, c) mindestens ein natives oder ein modifiziertes Cyclodextrin, d) mindestens ein hydrophiles Additiv und gegebenenfalls e) Ethanol umfaßt, vorgelegt wird und durch Zugabe von b) mindestens eines Treibmittels das Gemisch in eine stabile, nicht-sedimentierende Suspension überführt wird.

55

16. Verwendung einer Kombination von Cyclodextrin mit einem hydrophilen Additiv als Suspensionsstabilisator in einem treibmittelhaltigen Dosieraerosol, das mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält.

60

- Leerseite -